

MONOKLONÁLNÍ
GAMAPATIE
KLINICKÉHO VÝZNAMU
A DALŠÍ NEMOCI

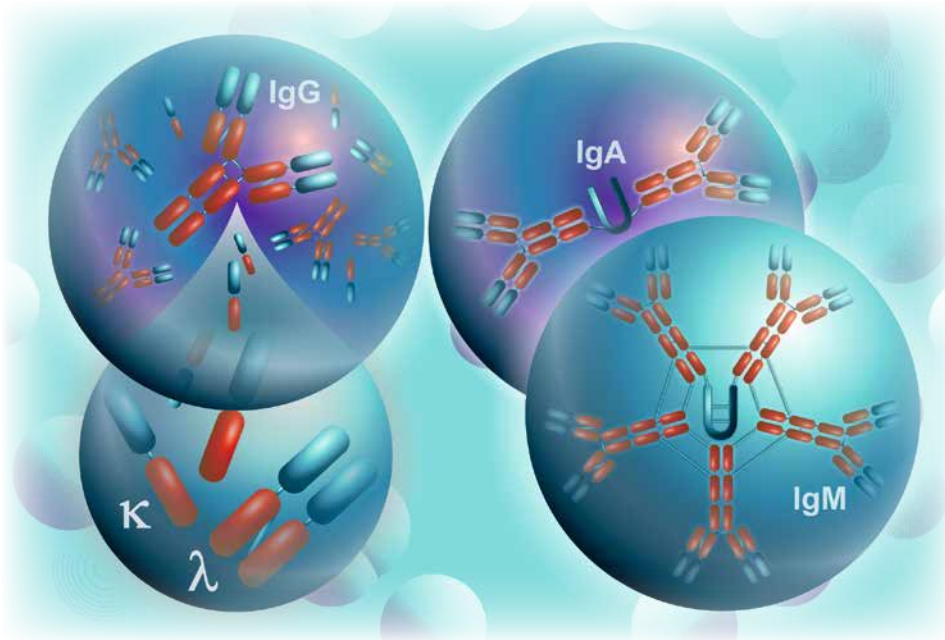
Zdeněk Adam
Luděk Pour
Ľubica Harvanová
David Zeman
editoři



Váš partner
v hematologii

AstraZeneca 

AMGEN



*Děkuji prof. MUDr. Jiřímu Mayerovi, CSc.,
přednostovi Interní hematologické a onkologické kliniky LF MU a FN Brno,
za podporu pracovní skupiny IHOK pro monoklonální gamapatie a vybrané vzácné nemoci
a za vytvoření podmínek pro vznik této knihy.*

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

MONOKLONÁLNÍ
GAMAPATIE
KLINICKÉHO VÝZNAMU
A DALŠÍ NEMOCI

Zdeněk Adam
Luděk Pour
Ľubica Harvanová
David Zeman
editoři

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

**Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.,
doc. MUDr. Ľubica Harvanová, Ph.D., MUDr. Ing. David Zeman, Ph.D. – editoři**

MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE KLINICKÉHO VÝZNAMU A DALŠÍ NEMOCI

Recenzenti:

Prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2023

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2023

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 8693. publikaci

Odpovědná redaktorka Bc. Gabriela Glezgová

Sazba a zlom Josef Lutka

Obrázek k titulní straně Mgr. Jana Koptíková, Ph.D.

Obrázky z archivu autorů

Počet stran 216

Praha 2023

Vytiskla D.R.J. TISKÁRNA RESL, s.r.o., Náchod

Publikace byla vytvořena na podporu těchto aktivit MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a Institucionální aktivity MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Autoři a nakladatelství děkují společnostem Amgen s.r.o., AstraZeneca Czech Republic s.r.o., Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., SANDOZ d.d. – organizační složka, SEBIA Czech republic s.r.o., Swedish Orphan Biovitrum s.r.o., Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o., The Binding Site s.r.o. za podporu, která umožnila vydání publikace.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-7060-9 (pdf)

ISBN 978-80-247-0687-0 (print)

Kolektiv autorů v abecedním pořadí

Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc. – Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Zuzana Adamová, Ph.D. – Chirurgické oddělení nemocnice Frýdek Místek a Chirurgické oddělení Vsetínské nemocnice

Doc. MUDr. Zdeněk Boleloucký, CSc. – Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Prof. MUDr. Petra Cetkovská, Ph.D. – Dermatovenereologická klinika LF UK a FN v Plzni

MUDr. Aleš Čermák, Ph.D. – Urologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Milan Dastych – Gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Zdeněk Fojtík, CSc. – Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Doc. MUDr. Ľubica Harvanová, Ph.D. – Klinika hematologie a transfuziologie LF UK, SZU a UNB Bratislava, SR

MUDr. Kateřina Kamarádová, Ph.D. – Fingerlandův ústav patologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

PhDr. Mgr. Jeroným Klimeš, Ph.D. – Soukromá psychologická ambulance Praha-Újezd nad Lesy

Mgr. Jana Koptíková, Ph.D. – Institut biostatistiky a analýz LF MU Brno

MUDr. Zdeněk Král, CSc. – Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D. – Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Vladimíra Lábska – Klinika hematologie a transfuziologie LF UK, SZU a UNB Bratislava, SR

Prof. MUDr. Jiří Litzman, CSc. – Ústav klinické imunologie a alergologie FN u sv. Anny v Brně a LF MU Brno

Helena Marečková – Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc. – Oddělení klinické hematologie FN Brno a Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Vojtěch Peřina, Ph.D. – Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF MU a FN Brno

MUDr. Hana Petrášová, Ph.D. – Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

Prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D. – Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D. – Oddělení nukleární medicíny Masarykův onkologický ústav Brno

Prof. MUDr. Anna Šedivá, CSc. – Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol Praha

MUDr. Soňa Štěpánková – Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

Doc. MUDr. Miroslav Tomáška, CSc. – Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

MDDr. Jana Treglerová, Ph.D. – Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF MU a FN Brno

Doc. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D. – Neurologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Ing. David Zeman, Ph.D. – Ústav laboratorní medicíny – Oddělení klinické biochemie FN Brno a Katedra laboratorních metod LF MU Brno

OTVÁRAME DVERE ĎALŠÍM MOŽNOSTIAM PRE VAŠICH PACIENTOV S MNOHOPOČETNÝM MYELÓMOM



SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU. Názov lieku: Lenalidomid Sandoz 10 mg, Lenalidomid Sandoz 15 mg, Lenalidomid Sandoz 25 mg **Zloženie:** Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg lenalidomidu. Každá tvrdá kapsula obsahuje 15 mg lenalidomidu. Každá tvrdá kapsula obsahuje 25 mg lenalidomidu. **Lieková forma:** tvrdá kapsula **Farmakoterapeutická skupina:** imunosupresíva, iné imunosupresíva **Terapeutické indikácie*:** **Mnohopočetný myelóm:** ako monoterapia; udržiavacia liečba dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili autológnu transplantáciu kmeňových buniek. Lenalidomid Sandoz ako kombinovaná terapia s dexametazónom, alebo bortezomibom a dexametazónom, alebo melfalanom a prednizónom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu. V kombinácii s dexametazónom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí sa predtým podrobili najmenej jednej terapii. **Folikulárny lymfóm:** v kombinácii s rituximabom (protilátka anti-CD20) indikovaný na liečbu dospelých pacientov so skôr liečeným folikulárnym lymfómom (stupňa 1 - 3a). **Myelodysplastický syndróm:** na liečbu dospelých pacientov s myelodysplastickým syndrómom s nízkym alebo intermediárnym-1 rizikom s anémiou závislou od transfúzií v spojení s izolovanou cytogenetickou abnormalitou delécie 5q, keď iné terapeutické možnosti sú nedostatočné alebo nevhodné. **Lymfóm z plášťových buniek:** na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek. **Dávkovanie a spôsob podávania*:** Liečba Lenalidomidom Sandoz má prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním onkologickej liečby. Pre podrobné informácie o dávkovaní si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Kontraindikácie:** predtílivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v Súhrne charakteristických vlastností lieku; gravidné ženy; ženy vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené všetky podmienky Programu prevencie tehotenstva. **Osobitné upozornenia*:** Keď sa lenalidomid podáva v kombinácii s inými liekmi, pred začatím liečby je potrebné prečítať si príslušný súhrn charakteristických vlastností lieku. **Upozornenie týkajúce sa gravidity:** Lenalidomid je štruktúrálnu príbuzný s talidomidom. Talidomid je liečivo so známym teratogénnym účinkom u ľudí, ktoré spôsobuje závažné život ohrozujúce vrodené chyby. Ak sa lenalidomid užíva počas gravidity, u ľudí sa očakáva teratogénny účinok lenalidomidu. Zdravotnícki pracovníci a ošetrojúci personál majú pri narábaní s blistrom alebo kapsulou používať jednorazové rukavice. Ženy, ktoré sú tehotné alebo majú podozrenie, že by mohli byť tehotné, nesmú s blistrom alebo s kapsulou narábať. Tento liek obsahuje sodík. **Liekové interakcie:** Erytropoetické látky alebo iné látky, ktoré môžu zvýšiť riziko trombózy (napr. hormonálna substitučná liečba), perorálna antikoncepcia, warfarín, digoxín, statíny, dexametazón, interakcie s inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp). **Gravidita a laktácia:** S ohľadom na teratogénny potenciál sa musí lenalidomid predpisovať v súlade s Programom prevencie tehotenstva, pokiaľ neexistuje spoľahlivý dôkaz, že pacientka nemôže otehotnieť. Lenalidomid je štruktúrálnu príbuzný s talidomidom. Talidomid je liečivo so známym teratogénnym účinkom u ľudí, ktoré spôsobuje závažné život ohrozujúce vrodené chyby. Dojčenie sa má preto počas liečby lenalidomidom prerušiť. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Pri užívaní lenalidomidu sa pozorovali príznaky ako je únava, závrat, ospalosť, vertigo a rozmazané videnie. Preto sa pri vedení vozidiel a obsluhovaní strojov odporúča opatrnosť. **Nežiaduce účinky*:** Pre podrobné informácie o nežiadúcich účinkoch si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Sandoz Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubana, Slovinsko **Registračné čísla:** Lenalidomid Sandoz 10 mg: 59/0321/18-S, Lenalidomid Sandoz 15 mg: 59/0322/18-S, Lenalidomid Sandoz 25 mg: 59/0323/18-S. **Dátum revízie textu:** 03/2022.

* Všímnite si prosím zmenu(y) v informácii o lieku

Informácia je určená pre odbornú verejnosť. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Pred predpísaním lieku si pozorne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC), ktorý získate na adrese: SANDOZ d.d. – organizačná zložka, Žižkova 22B, 811 02 Bratislava, Slovenská republika alebo prostredníctvom obchodného zástupcu držiteľa.

Referencie: 1. SmPC Lenalidomid Sandoz dostupný na <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00643022.pdf>. Sprístupnené dňa 28. 4. 2023.

Obsah

Seznam zkratek	XI	2.12 AESOP syndrom	35
Předmluva	XV	2.13 Kožní změny s nižší asociací s mono- klonálním imunoglobulinem	37
1 Monoklonální gamapatie klinického významu – nový skupinový název pro všechny formy poško- zení organismu monoklonálním imunoglobulinem (Zdeněk Adam, Lubica Harvanová, David Zeman, Eva Vlčková, Petra Cetková, Miroslav Penka, Soňa Štěpánková, Zuzana Adamová, Zdeněk Řehák, Luděk Pour, Marta Krejčí, Jiří Litzman, Miroslav Tomáška, Jana Koptíková, Zdeněk Král)	1	Závěr	39
Úvod	1	Literatura	39
1.1 Definice termínu monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS)	5	3 Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem (Zdeněk Adam, Soňa Štěpánková, Lubica Harvanová, David Zeman, Aleš Čermák, Luděk Pour)	47
1.2 Léčba poruch spadajících pod zastřešující termín MGCS	5	Úvod	47
1.2.1 Léčba nitrožilními imunoglobuliny ...	11	3.1 Klasifikace poškození ledvin monoklonál- ním imunoglobulinem z roku 2019 dle International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group	49
1.2.2 Cílená léčba (clone-directed strategy)	11	3.1.1 Nefropatie s organizovanými depozity M-Ig či FLC	51
Závěr	13	3.1.2 Poškození ledvin způsobené depozity M-Ig nebo jeho částí v amorfni (neorganizované) podobě	52
Literatura	14	3.1.3 Poškození ledvin M-Ig bez vzniku depozit M-Ig v ledvinách	52
2 Monoklonální gamapatie klinického významu s dominující dermatologickou manifestací (Zdeněk Adam, Petra Cetková, David Zeman, Luděk Pour, Zdeněk Řehák, Lubica Harvanová)	17	3.2 Stručná charakteristika nejčastějších forem poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem či jeho volnými lehkými řetězci	54
Úvod	17	3.2.1 AL-amyloidóza – depozita amyloido- tvorných lehkých řetězců ve formě lineárních depozit	54
2.1 AL-amyloidóza kůže	21	3.2.2 Imunotaktoidní glomerulopatie – depozita imunoglobulinů ve formě mikrotubulů	54
2.2 Kožní makroglobulinemie	22	3.2.3 Crystal Storing Histiocytosis (Immunoglobulin Storing Histo- cytosis)	54
2.3 POEMS syndrom	22	3.2.4 Získaný Fanconioho syndrom	55
2.4 Skleromyxedém	23	3.2.5 Monoclonal Immunoglobulin Deposi- tion Disease (MIDD) – amorfni depozity imunoglobulinů nebo jejich částí	55
2.5 Skleredém	24		
2.6 <i>Cutis laxa</i> neboli „volná kůže“	28		
2.7 Normolipemická xantomatóza	28		
2.8 Nekrobiotický xantogranulom	28		
2.9 Syndrom Schnitzlerové	32		
2.10 TEMPI syndrom	34		
2.11 Subkorneální pustulózní dermatóza neboli IgA pemphigus	34		

3.2.6 Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal Immunoglobulin Deposits – PGNMID	55	5.7 Tromboembolické komplikace u monoklonálních gamapatií	86
3.2.7 Poškození ledvin protilátkovou aktivitou monoklonálního imunoglobulinu	55	5.8 Velmi vzácné poškození organismu asociované s monoklonální gamapatií a dalšími chorobami	86
3.2.8 MGCS způsobená alternativní cestou aktivace komplementu (Complement Alternative Pathway activation – CAP)	56	5.8.1 Asociace monoklonálního imunoglobulinu s autoimunitními chorobami	86
3.3 Léčba nefropatie indukované monoklonální gamapatií	56	5.8.2 Inzulínový autoimunitní syndrom ...	86
Závěr	57	5.8.3 Poškození oka monoklonálním imunoglobulinem	86
Literatura	58	5.8.4 Asociace hyperparatyreózy a tumoru ledvin s monoklonální gamapatií	87
4 Neuromuskulární onemocnění asociovaná s monoklonálním imunoglobulinem (Eva Vlčková, Zdeněk Adam, David Zeman, Luděk Pour)	63	5.9 Monoklonální gamapatie laboratorního významu	87
Úvod	63	5.10 Jak lze případy rozpoznat a jak je léčit ...	87
4.1 Postižení periferních nervů a monoklonální gamapatie	64	Závěr	87
4.1.1 Demyelinizační polyneuropatie asociované s M-Ig	64	Literatura	88
4.1.2 Axonální či smíšené axonálně demyelinizační neuropatie	68	6 Léčba selhání ledvin u mnohočetného myelomu a monoklonální gamapatie renálního významu (Zdeněk Adam, Soňa Štěpánková, Luděk Pour, Marta Krejčí, Zdeněk Král)	95
4.1.3 Léčba výše uvedených neuropatií souvisejících s monoklonální gamapatií	70	Úvod	95
4.2 Poškození svalů a monoklonální gamapatie	71	6.1 Patofyziologie selhání ledvin u mnohočetného myelomu	96
4.2.1 Sporadická nemalinová myopatie s pozdním začátkem (Sporadic Late-Onset Nemaline Myopathy – SLONM)	71	6.2 Principy léčby	97
Závěr	71	6.2.1 Hydratace k dosažení diurézy 2500–3000 ml/24 hodin	97
Literatura	72	6.2.2 Léčba hyperkalcemie	97
5 Kryoglobulinemie, imunologické, hematologické a jiné poruchy asociované s monoklonálním imunoglobulinem (Zdeněk Adam, Petra Cetkovská, David Zeman, Miroslav Penka, Jiří Litzman, Zdeněk Řehák, Luděk Pour, Marta Krejčí)	75	6.2.3 Dialyzační léčba	97
Úvod	75	6.2.4 Podaří se zlepšit narušenou funkci ledvin mnohočetným myelomem?	98
5.1 Kryoglobulinemie	75	6.2.5 Jaké léky pro léčbu myelomu zvolit při renálním selhání?	98
5.2 Capillary Leak Syndrome (také Clarkson syndrome)	81	6.3 Dávkování protimyelomových léků při renální insuficienci	99
5.3 Získaný angioedém	82	6.3.1 Imunomodulační látky (Immunomodulatory Drugs – IMiDs)	99
5.4 Nemoc chladových aglutininů	83	6.3.2 Inhibitory proteazomu	100
5.5 Získaný von Willebrandův syndrom	84	6.3.3 Monoklonální protilátky proti epitopu CD38	101
5.6 Další krvácivé poruchy provázející monoklonální gamapatie	85	6.3.4 Monoklonální protilátky cílící na antigen CS1 (SLAMF7) myelomových buněk	101
		6.3.5 Monoklonální protilátky cílící na antigen BCMA	101
		6.3.6 Inhibitory proteinů rodiny BCL2 (BCL2-Family Proteins)	102

6.4	Klasická cytostatika	102	Úvod	127	
6.5	Transplantace ledvin u pacientů s mnohočetným myelomem	103	9.1	Popis případu	127
6.6	Volba léčebného režimu	103	9.2	Základní informace o kategorii auto- inflatorních chorob	131
Závěr	104	9.2.1	Frekvence výskytu a klinické příznaky	133	
Literatura	104	9.2.2	Patofyziologie nemoci	133	
7 Ako sme liečili monoklonálnu gamapatiu obličkového významu – kazuistiky (<i>Vladimíra Lábska, Eubica Harvanová</i>)	111	9.2.3	Laboratorní vyšetření	134	
7.1	Kazuistika I	111	9.2.4	Zobrazovací vyšetření	134
7.2	Kazuistika II	112	9.2.5	Histologie kosti	135
8 Laboratorní diagnostika u pacientů s podezřením na monoklonální gamapatii klinického významu (<i>David Zeman</i>)	115	9.2.6	Stanovení diagnózy SAPHO syndromu	135	
Úvod	115	9.2.7	Léčba	137	
8.1	Stanovení celkové bílkoviny, elektro- foréza bílkovin séra, imunofixace	116	Závěr	138	
8.2	Stanovení volných lehkých řetězců (FLC) v séru	118	Literatura	139	
8.3	Analýza monomerních, dimerních a oligomerních forem FLC v séru	118	10 Přehled histiocytární nemoci dle nové WHO klasifikace krevních chorob z roku 2022 (<i>Zdeněk Adam, Luděk Pour, Zdeněk Král, Milan Dastych, Zuzana Adamová</i>)	145	
8.4	FLC v moči	118	10.1	Klasifikace histiocytárních chorob	145
8.5	Elektroforéza bílkovin moči, imunofixace	118	10.1.1	WHO klasifikace dendritických a histiocytárních chorob	145
8.6	Stanovení imunoglobulinů IgG, IgA a IgM v séru	120	10.1.2	Klasifikace Working Group of the Histiocyte Society z roku 2016	146
8.7	Stanovení koncentrace IgGκ, IgGλ, IgAκ, IgAλ, IgMκ, IgMλ	120	10.2	Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH)	148
8.8	Sledování koncentrací monoklonálních imunoglobulinů	120	10.2.1	Jednotlivé klinické projevy	148
8.9	„Měřitelná“ M-komponenta	122	10.2.2	Léčba histiocytárních chorob ...	150
8.10	Stanovení dalších biochemických parametrů	122	10.2.3	Sledování po léčbě	152
8.11	Biomarkery orgánového poškození	122	10.3	Histiocytóza z indeterminovaných buněk	152
8.12	Vyšetření kryoglobulinů	122	10.4	Juvenilní xantogranulom	152
8.13	Autoprotilátky u pacientů s monoklonální gamapatií neurologického významu (Monoclonal Gammopathy of Neurological Significance – MGNS)	122	10.5	Erdheimova-Chesterova choroba	152
8.14	Komplement	124	10.5.1	Projevy a diagnostika	152
8.15	Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF)	124	10.5.2	Léčba	154
Literatura	125	10.5.3	Sledování po léčbě	155	
9 Osteolýza může mít i jiné příčiny než maligní choroba či bakteriální infekce – například SAPHO syndrom (<i>Zdeněk Adam, Anna Šedivá, Zdeněk Fojtík, Hana Petrášová, Miroslav Tomáška, Kateřina Kamarádová, Marta Krejčí, Luděk Pour, Jana Treglerová, Vojtěch Peřina</i>)	127	10.6	Rosaiova-Dorfmanova choroba	155	
		10.6.1	Léčba	155	
		10.7	ALK-pozitivní histiocytózy	156	
		10.8	Histiocytární sarkom	158	
		10.8.1	Lokalizovaný histiocytární sarkom	158	
		10.8.2	Diseminovaný histiocytární sarkom neboli maligní histiocytóza	158	
		10.8.3	Léčba	158	
		10.9	Hemofagocytující lymfohistiocytóza ...	159	
		10.9.1	Charakteristika nemoci	159	
		10.9.2	Etiopatogeneze	159	
		10.9.3	Léčba	160	

Závěr	160	11.4.1 Lokalizace empatie v mozku ...	175
Literatura	161	11.4.2 Je empatie a emoční inteligence získanou, či vrozenou vlastností?	175
11 Empatie a její význam pro práci lékaře (Zdeněk Adam, Jeroným Klimeš, Zdeněk Boleloucký, Helena Marečková)	165	11.4.3 Vývoj empatie v průběhu života	177
Úvod	165	11.5 Empatie lékařů a studentů medicíny ...	177
11.1 Empatie lékaře pozitivně ovlivňuje výsledek léčby	165	11.6 Programy lékařských fakult na zlepšení empatických schopností studentů	178
11.2 Současné představy ideálního lékaře	166	Závěr	179
11.3 Empatie	168	Literatura	179
11.3.1 Empatie obecně	170	Příloha	185
11.3.2 Naplnění potřeby pozitivních lidských vztahů a empatie	170	Rejstřík	188
11.3.3 Emoční empatie	172	Souhrn	193
11.3.4 Kognitivní empatie	173	Summary	195
11.3.5 Funkční empatie	173		
11.3.6 Soucit	174		
11.3.7 Empatie lékařů musí být přiměřená jako vše v životě ...	175		
11.4 Neurofyzilogické mechanismy empatie	175		

Seznam zkratek

AA	amyloidóza je forma amyloidózy charakterizovaná abnormální depozicí nerozpustných fibril sérového amyloidového proteinu A (SAA), který se tvoří při chronických zánětlivých procesech	CAD	nemoc chladových aglutininů (Cold Agglutinins disease)
ACE	(inhibitor) Angiotensin Converting Enzym	CANOMAD	chronická imunitně podmíněná ataktická senzitivně-motorická polyneuropatie s oftalmoparézou, M-IgM a průkazem antigangliosidových protilátek (Chronic Ataxic Neuropathy, Ophthalmoplegia, M-Ig paraprotein, cold Agglutinins and Disialosyl antibodies)
ACR	poměr exkrece albuminu/kreatininu (Albumin/Creatinin Ration)	CAP	alternativní cesta aktivace komplementu (Complement Aternative Pathway activation)
ADHD	porucha pozornosti a hyperaktivita (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)	CB	celková bílkovina
AER	exkrece albuminu	CIDP	chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy)
AESOP	(syndrom) Adenopathy and Extensive Skin patch Overlying a Plasmacytoma	CK	kreatinkináza
aHUS	atypický hemolyticko-uremický syndrom	CKD	chronické onemocnění ledvin (Chronic Kidney Disease) provázené selháním funkce ledvin
AIHA	autoimunitní hemolytická anemie	CLL	chronická lymfatická leukemie
AKI	akutní selhání ledvin (Acute Kidney Injury)	CMV	cytomegalovirus
AL	amyloidosis zvaná někdy také primární amyloidóza, případně immunoglobulin related amyloidosis je název pro abnormální depozice fibril tvořených z lehkých řetězců imunoglobulinů ve tkáních (AL amyloidosis)	CNO	chronická nebakteriální osteomyelitida
AL	lehké řetězce imunoglobulinů tvořící amyloid (Amyloid Light-Chain)	CNS	centrální nervová soustava
ASCT	autologní transplantace vlastních kmenových buněk (Aautologous Stem Cell Transplantation)	cPD	corrected Perpendicular Drop
ATTR	transthyretin, totéž co prealbumin	CR	kompletní remise (kompletní léčebná odpověď, která je pro každé onemocnění speciálně definovaná)
AXG	xantogranulom dospělých (Adult xanthogranuloma)	CRAB	akronym složený z prvních písmen typických příznaků mnohočetného myelomu (hyperCalcemia, Renal insufficiency, Anemia, Bone disease)
BCH	benigní cefalická histiocytóza	CRMO	chronická rekurentní multifokální osteomyelitida (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis)
C1-INH	C1-inhibitor	CSH	histiocytóza s ukládáním krystalů (Crystal Storing Histiocytosis)
C3GN	C3 glomerulonephritis je glomerulonefritida charakterizovaná abnormální aktivací komplementu alternativní cestou a abnormální depozicí frakce C3-komplementu v glomerulech		
C3nfGN	glomerulonefritida s přítomností nefritického faktoru C3		

CT	počítačová tomografie (Computer Tomography)	HCO-HD	High Cut-Off hemodialyzátory
DADS	získaná distální demyelinizační senzitivní polyneuropatie (Distal Acquired Demyelinating Sensory neuropathy)	HCV	virus hepatitidy C
DADS-M	distální symetrická převážně senzitivní primárně demyelinizační polyneuropatie s M-IgM (Distal Acquired Demyelinating Sensory neuropathy with M-protein)	HD	hemodialyzační
DIRA	deficit antagonisty receptoru Il-1	HIV	virus získané lidské imunodeficiencie
DK	dolní končetina	HLCDD	nemoc s dispozicí těžkých a lehkých řetězců (Heavy and Light-Chain Deposition Disease)
DMARDs	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs	HLH	hemofagocytující lymfohistiocytóza
DRESS	(syndrom) Drug Rush with Eosinophilia and Systemic Symptoms	CH50	funkční test celkové aktivity komplexu
EBV	virus Epsteina-Barrové	IF	imunofixace
ECD	Erdheimova-Chesterova choroba (Erdheim-Chester Disease)	iFLC	involved FLC, termín pro označení typu volného lehkého řetězce imunoglobulinu, jehož tvorba se zvýšila při monoklonální proliferaci plazmocytů
eGFR	odhad glomerulární filtrace (estimated Glomerular Filtration Rate)	IMiDs	imunomodulační látky (Immunomodulatory Drugs)
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	IMWG	International Myeloma Working Group
ELP	elektroforéza	IVIG	intravenózní imunoglobuliny neboli přípravky obsahující lidské imunoglobuliny pro nitrožilní aplikaci
EMN	European Myeloma Network	IWWM	International Workshop for Waldenström's Macroglobulinemia
FDA	Food and Drug Administration	JAK	Janusovy kinázy
FDG	fluorodeoxyglukóza	JXG	juvenilní xantogranulom
Fib	fibrinogen	KUČOCH	Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie
FLC	volné lehké řetězce (Free Light-Chains)	LCDD	nemoc způsobená ukládáním lehkých řetězců imunoglobulinů v amorfní podobě obvykle v ledvinách a výjimečně i v srdci (Light-Chain Deposition Disease)
FLCr	poměr koncentrace volných lehkých řetězců imunoglobulinů kappa/lambda (Free Light-Chain Ratio)	LC-MGUS	monoklonální gamapatie nejistého významu s tvorbou pouze lehkých řetězců imunoglobulinů (Light-Chain Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)
GEH	generalizovaná erupivní histiocytóza	LCPT	poškození proximálního renálního tubulu lehkými řetězci imunoglobulinů (Light-Chain Proximal Tubulopathy)
GF	glomerulární filtrace	LD	laktátdehydrogenáza
GM1	monosialotetrahexosylgangliosid	Leu	leukocyty
GN	glomerulonephritis	LHCDD	poškození organismu lehkými a těžkými řetězci imunoglobulinů (Light- and Heavy-Chain Deposition Disease)
GOMMID	glomerulonefritida s organizovanými mikrotubulárními depozity M-IgM	LCH	histiocytóza z Langerhansových buněk (Langerhans Cell Histiocytosis)
Hb	hemoglobin	LoQ	Limit of Quantification
HBV	virus hepatitidy B	LPD	lymfoproliferativní choroba (Lymphoproliferative Disease)
HCDD	onemocnění provázené depozity pouze těžkých řetězců imunoglobulinů (Heavy-Chain Deposition Disease)	MADSAM	multifokální asymetrická demyelinizační senzitivně-motorická neuropatie

	(Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor neuropathy)	PD	progrese nemoci (Progressive Disease)
MAG	myelin-asociovaný glykoprotein (Myelin-Associated Glycoprotein)	PGNMID	Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal Immunoglobulin Deposits
MCO	Medium Cut-Off membranes	PNH	paroxyzmální noční hemoglobinurie
MG	monoklonální gamapatie	PNH	progressivní nodulární histiocytóza
MGCS	monoklonální gamapatie klinického významu (Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance)	POEMS	syndrom zahrnující polyneuropatii, organomegalii, endokrinopatii, monoklonální gamapatii a kožní změny (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin disorders)
MGNS	monoklonální gamapatie neurologického významu (Monoclonal Gammopathy of Neurological Significance)	PR	parciální odpověď (Partial Response), pro každé onemocnění má svoji přesnou definici
MGRS	monoklonální gamapatie renálního významu (Monoclonal Gammopathy of Renal Significance)	PUVA	psoralen a ultrafialové záření
MGUS	monoklonální gamapatie nejistého významu (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)	RA	revmatoidní artritida
MIDD	choroba z ukládání monoklonálního imunoglobulinu (Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease)	RDD	Rosaiova-Dorfmanova nemoc (Rosai-Dorfman Disease)
M-Ig	monoklonální imunoglobulin (dle typu M-IgA, M-IgG či M-IgM)	RF	revmatoidní faktor
MKN	Mezinárodní klasifikace nemocí	SAPHO	Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis, autoinflamatorní onemocnění s projevy v oblasti kostí a kloubů (synovitida zánětu kostí a hyperostózy) a kožními projevy typu akné a pustulózy
MM	mnohočetný myelom	sCR	stringentní kompletní remise (stringent Complete Remission)
MMN	multifokální motorická neuropatie (Multifocal Motor Neuropathy)	SGPG	sulfo-3-glukuronylparaglobosid
MN	membranózní nefropatie (Membranous Nephropathy)	SjS	Sjögrenův syndrom
MPGN	membranoproliferativní glomerulonefritida (Membranoproliferative Glomerulonephritis)	SLAMF7	monoklonální protilátky cílící na antigen CS1
MR	magnetická rezonance	SLE	systémový lupus erythematoses
MRH	multicentrická retikulohistiocytóza	SLONM	sporadická nemalinová myopatie s pozdním začátkem (Sporadic Late-Onset Nemaline Myopathy)
MW	morbus Waldenström neboli Waldenströмова makroglobulinemie	SRH	solitární retikulohistocytom
NaF	natriumfluorid (fluorid sodný)	TEMPI	Teleangiectasia, Erythrocytosis with elevated erythropoetin level, Monoclonal Gammopathy, Perinephritic fluid collection, Intrapulmonary shunting
NGS	metody molekulární biologie (Next-Generation Sequencing)	TKB	transplantace krvetvorných buněk
NHL	non-hodgkinský lymfom	TMA	trombotická mikroangiopatie
NIF	nepřímá imunofluorescence	TNF	Tumor Necrosis Factor
niFLC	non-involved FLC	Trombo	trombocyty
NSAIDs	nesteroidní antiflogistika	TS	Tangent Skimming
NXG	nekrobiotický xantogranulom	UV	ultrafialové světlo
ORR	celková léčebná odpověď (Overall Response Rate)	VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
P	plazma	VGPR	velmi dobrá parciální remise (Very Good Partial Remission)
PINP	N-terminální propeptid prokolagenu typu I	vWF	von Willebrandův faktor
PAPA	pyoderma gangrenosum a akné	γ-HCDD	gama Heavy-Chain Deposition Disease
PBS	fosfátový pufr		
PD	Perpendicular Drop		

Předmluva

Proč kniha vznikla

Monoklonální gamapatie klinického významu je nový zastřešující termín pro všechny formy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem, který je produkován obvykle malým nemaligním buněčným klonem, obvykle v nevysoké koncentraci. Tento monoklonální imunoglobulin má však potenciál způsobovat velmi pestré formy poškození organismu. V českém písemnictví je tato kniha zřejmě první publikace, která se zabývá popisem projevů, diagnostikou a léčbou těchto nečetných, ale velmi pestrých forem poškození člověka monoklonálním imunoglobulinem a klonálními volnými řetězci imunoglobulinů.

Domníváme se, že ty poruchy, které jsou diagnostikované, představují pouze viditelnou část ledovce, mnohem více poruch zřejmě uniká diagnostice.

Poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem může způsobit příznaky, které pacienty přivedou za lékařem specializovaným na neurologické, kožní, ledvinné, imunologické či koagulační poruchy a záleží na specialistech uvedených oborů, zda v těchto případech indikují vyšetření monoklonálního imunoglobulinu a v případě jeho průkazu hledají souvislost mezi potížemi pacienta a monoklonálním imunoglobulinem.

V klinické praxi jsme se setkali s mnohými z popsaných forem poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem, ale ne se všemi. Proto jsme připravili tuto publikaci, na níž se podíleli nejen specialisté na monoklonální gamapatie, ale také specialisté na nemoci kůže, nemoci ledvin, nemoci imunitního systému, poruchy hemostázy a další odborníci. V publikaci shrnujeme jak naše zkušenosti, tak doposud publikované informace k uvedeným tématům.

Pro léčbu těchto forem poškození organismu se osvědčila cílená léčba namířená proti klonu, který

tento monoklonální imunoglobulin produkuje, tedy stejné léky, které jsou používány pro léčbu mnohočetného myelomu anebo Waldenströmovu makroglobulinemii.

Vzhledem k tomu, že další podrobná vyšetření, včetně vyšetření kostní dřeně, však v těchto případech obvykle neprokáží maligní onemocnění typu mnohočetného myelomu nebo Waldenströmovy makroglobulinemie, i když monoklonální imunoglobulin pacientovi výrazně ubližuje, tak účinné léky potlačující tvorbu tohoto toxického monoklonálního imunoglobulinu lze použít pouze se souhlasem plátce zdravotní péče, neboť jsou oficiálně registrované pro maligní nemoci.

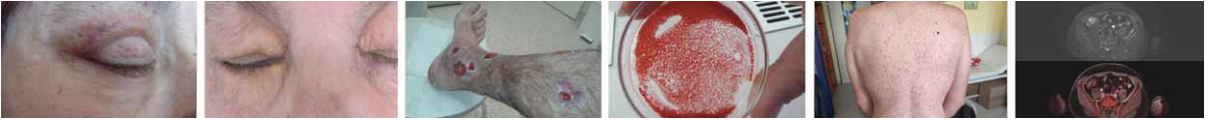
Publikace si klade za cíl usnadnit správnou diagnostiku těchto potíží, a tedy umožnit i správnou léčbu. Proto jsou jednotlivé poruchy popsány do hloubky nutné k jejich správnému rozpoznání.

V případech osteolýzy nejasné příčiny se obvykle předpokládá mnohočetný myelom či metastázy jiného nádoru, případně bakteriální osteomyelitida. Existují však také osteolytické pochody, jejichž příčinou není ani maligní choroba ani bakteriální osteomyelitida. Ty jsou obtížným diferenciativně diagnostickým oříškem. A proto jsme do knihy připojili popis případu pacienta s nejasnou osteolýzou, jejíž příčina byla uzavřena jako SAPHO syndrom.

Před lety ve zdravotnické redakci Grada Publishing vyšla kniha věnovaná přehledu histiocytárních chorob. V roce 2022 vyšla nová WHO klasifikace histiocytárních chorob, a tak jedna z kapitol této knihy má za cíl upozornit na klasifikační změny, které přináší nová WHO klasifikace histiocytárních chorob.

Poslední kapitola shrnuje současné vědomosti o tom, co je to empatie a jak velký vliv má empatie lékaře na péči o pacienty.

autoři



Monoklonální gamapatie klinického významu – nový skupinový název pro všechny formy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem

Zdeněk Adam, Lubica Harvanová, David Zeman, Eva Vlčková, Petra Cetkovská, Miroslav Penka, Soňa Štěpánková, Zuzana Adamová, Zdeněk Řehák, Luděk Pour, Marta Krejčí, Jiří Litzman, Miroslav Tomiška, Jana Koptíková, Zdeněk Král

Úvod

Indikace pro vyšetření monoklonálního imunoglobulinu

Přítomnost kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu anebo vyšší koncentrace polyklonálních imunoglobulinů urychluje sedimentaci erytrocytů. Z toho důvodu se při diferenciální diagnostice vyšší hodnoty sedimentace erytrocytů, stejně jako při zvýšené hodnotě celkové bílkoviny v séru, doporučuje vyšetřit koncentrace imunoglobulinů typu IgG, IgM, IgA a přítomnost monoklonálního imunoglobulinu. Jedná se pravděpodobně o nejčastější postup vedoucí k biochemickému průkazu monoklonální gamapatie, jak popisuje Vlastimil Ščudla a Pavel Horák v článku *Diferenciální diagnostika urychlení sedimentace erytrocytů* (1–3).

Pro vyšetření volných lehkých řetězců imunoglobulinů se hůře odvozuje doporučení. Domníváme se, že by volné lehké řetězce měly být vyšetřeny vždy v rámci diferenciální diagnostiky poškození ledvin a dále ve stejných indikacích vedoucích k vyšetření monoklonálního imunoglobulinu.

Vývoj termínů pro nemaligní monoklonální gamapatii

V šedesátých letech 20. století začal používat Jan Waldenström termín **benigní monoklonální gamapa-**

tie pro popis vyšetřovaných osob, u nichž laboratorně prokázal přítomnost monoklonálního imunoglobulinu při absenci klinických příznaků i morfologického průkazu maligní choroby typu mnohočetného myelomu, Waldenströmovy makroglobulinemie nebo jiné maligní lymfoproliferace. První publikace s tímto termínem jsou z roku 1964 (4–6). A tento termín se začal užívat v medicínské literatuře.

V roce 1978 navrhl Robert Kyle změnu termínu benigní monoklonální gamapatie na nový termín **monoklonální gamapatie nejistého významu (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance – MGUS)**. Ve své práci popsal sledování skupiny 241 osob s benigní monoklonální gamapatií, která se v mnohých případech transformovala v průběhu sledování v mnohočetný myelom (MM), v morbus Waldenström anebo v AL-amyloidózu. Frekvence transformací monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS) v maligní chorobu byla v tomto souboru 1,5% za rok. Vzhledem k nejisté budoucnosti lidí s benigní monoklonální gamapatií navrhl Kyle používat termín monoklonální gamapatie nejistého významu (7–8). Tento termín byl přijat světovou hematologickou komunitou, je trvale používán a dnes již má i svůj kód v Mezinárodní klasifikaci nemocí, D-478.

Vývoj poznání na mezinárodní úrovni se objevil s určitým zpožděním také v domácích publikacích. První popis benigní monoklonální gamapatie se v čes-